This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.

L371
M8F2

Ueber die

chen der Gewöhnung an Morphin

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
L371.M8 F2 1900
Ueber die ursachen der gewohnung an mor
STOR
24503308232

von

Edwin Stanton Faust
Dr. phil. et med.
I. Assistenten des Pharmakologischen Instituts der Universität Strassburg.

LEIPZIG,
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.
1900.

L371
M8F2
1900

Digitized by Google

LANE
MEDICAL LIBRARY
Gift
Dr.C.L.Alsberg

Digitized by Google

Digitized by Google

Ueber die

Ursachen der Gewöhnung an Morphin

von

Edwin Stanton Faust
Dr. phil. et med.
I. Assistenten des Pharmakologischen Instituts der Universität Strassburg.

LEIPZIG,
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.
1900.

Digitized by Google

LANE LIBRARY

Digitized by Google

L371
M8F2
1799

„Quanta sit vis consuetudinis in naturae legibus evertendis: vix alio exemplo manifestius roditur, quam opio."
Murray. Apparatus medicaminum. 1794.

Die vorliegenden Untersuchungen sollen einen Beitrag zur Entscheidung der Frage liefern, in welcher Weise die Gewöhnung des Organismus an das Morphin zu Stande kommt. Zur Entscheidung der Frage nach den Ursachen der Gewöhnung an Gifte, sind die bisher noch unbekannten, toxisch wirkenden Körper, welche durch Bakterien erzeugt werden, nicht geeignet. Es ist vielmehr geboten, Versuche über diese Frage mit ganz bekannten, chemisch reinen giftigen Substanzen auszuführen.

Von diesem Standpunkt aus haben denn auch in letzter Zeit verschiedene Forscher[1]) den Versuch gemacht, als Hülfsmittel für die Erklärung der erworbenen Immunität, die Gewöhnung an bekannte giftige Alkaloide und andere giftige, genau charakterisirte Substanzen, heranzuziehen.

Die Gewöhnung an das Opium ist eine seit alter Zeit bekannte Thatsache; authentisch nachgewiesen ist der Gebrauch desselben als Genussmittel jedoch erst zu Anfang des 16. Jahrhunderts. Barbosa[2]) spricht im Jahre 1511 von dieser Droge als wichtigem Einfuhrgegenstand des Hafens von Calicut in Vorderindien und Pires, ein portugiesischer Apotheker, schreibt (1516) aus dem südindischen Hafen

1) Stark, Untersuchungen über die Gewöhnung des thierischen Organismus an Gifte und über die Wirkung des Isonitrils auf den thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Erlangen 1887. — Schlegel, Ueber Gewöhnung an Gifte. Inaug.-Diss. Berlin 1892. — Lewin, Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität gegen Gifte. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 24, 40, 44, 1898. Nr. 3, 1899. — Gioffredi, Recherches ultérieures sur l'immunisation pour la morphine. Archives italiennes de Biologie. Tome XXX, Fasc. III. p. 398. 1899.

2) Hanbury and Flückiger, Pharmacographia. A History of the principal drugs of vegetable origin. p. 41. London 1874.

97859

Digitized by Google

Cochin, dass Opium von den Reichen viel gegessen werde. Prosper Alpinus (1553—1617), der in den Jahren 1580—1583 eine Reise nach Aegypten unternahm, berichtet, dass in der Nähe von Theben Opium oder Meconium gewonnen werde, und erzählt auch von an den Genuss des Opiums gewöhnten Menschen.[1])

Während Flückiger und Hanbury (loc. cit. S. 42) die Verbreitung des Opiumgenusses in Indien auf die Ausdehnung des Islam nach Osten zurückführen wollen, hält v. Bibra[2]) das Umgekehrte für das Wahrscheinlichere. Er sagt darüber folgendes: „Kaum ist sein (des Opiums) Gebrauch als Berauschungsmittel ursprünglich in der Türkei und Persien üblich gewesen. Das christliche Europa stand immerhin in einigem Verkehr mit jenen Ländern, und Notizen über eine so auffallende Sitte wären sicher von den abendländischen Schriftstellern aufgezeichnet worden und bis zu uns gelangt. Das Haschisch wird zu Zeiten der Kreuzzüge erwähnt, nicht aber das Opium; gegen Ende des 16. Jahrhunderts indessen war es in der europäischen Türkei bereits ziemlich verbreitet. Vielleicht sind die Muhamedaner erst durch ihre Eroberungen in Indien mit der Anwendung des Opiums als Berauschungsmittel bekannt geworden, denn es scheint fast, als habe man dort schon längst sich dessen in dieser Weise bedient, und noch heute ist bei manchen der dortigen Völkerstämme das Opium stark in Gebrauch."

Aus den Reisebeschreibungen von Garzia ab Horta, Prosper Alpinus, Chardin, Little und anderen wissen wir von dem gewohnheitsmässigen Gebrauch des Opiums bei den verschiedensten Völkern. Die Opiophagie ist auch heute noch in Indien, Persien, der Türkei, auf Java und in China eine weit verbreitete Sitte, wenn auch in letzterem Lande das Opium mehr geraucht als gegessen wird. Gleichgültig ist es, auf welche Weise die Aufnahme des Opiums in den Organismus geschieht; eine Gewöhnung tritt in den allermeisten Fällen[3]) bald ein, und führt dann zum Verbrauch von immer grösseren Mengen. Der Opiumraucher muss die anfänglich genommene Menge sehr bald steigern, wenn er die zuerst erzielten Wirkungen auch später hervorrufen will. Ein alter Opiumraucher nimmt

1) Vgl. Richard Mead. M. D. A mechanical Account of Poisons. p. 262. London 1747.

2) Die narkotischen Genussmittel und der Mensch. Von Dr. Ernst Freiherrn von Bibra. Nürnberg 1855. S. 195.

3) Bei manchen Individuen hat man eine auffallende Idiosynkrasie gegen Opium und Morphin beobachtet. Vgl. Taylor, Die Gifte. Deutsche Uebersetzung von Seydeler. Köln 1863. Bd. III. S. 56.

Digitized by Google

schliesslich täglich das Hundertfache[1]) der Menge, mit welcher er angefangen hat.

Auch auf die Länder des Occident hat sich das Laster der Opiophagie verbreitet; in Amerika ist das zunächst auf die chinesische Immigration nach Californien zurückzuführen, von wo aus sich dann die Sitte des Opiumrauchens auch schnell nach dem Osten der Vereinigten Staaten verbreitet hat.[2]) Unabhängig von chinesischem Einfluss hat aber in Frankreich[3]), und besonders in England, wo man sich des „Laudanum" (Tinctura opii simplex = Tinct. thebaica) mit Vorliebe bedient, der gewohnheitsmässige Gebrauch des Opiums viele Opfer gefordert. Ich erinnere nur an die bekannten Fälle des Dr. Madden, Coleridge und de Quincey, welch letzterer bis zu 8000 Tropfen Opiumtinctur täglich genommen haben soll. Whalley[4]) erzählt von einer Dame, die jahrelang täglich 30—36 g Opium nahm. Coleridge und de Quincey haben ihre Leidensgeschichten in ihren Schriften eingehend beschrieben.

Dass auch Kinder, welche gegen Opium und Morphin im allgemeinen sehr empfindlich sind, sich an diese Stoffe gewöhnen können, geht aus den von Grainger[5]) mitgetheilten Thatsachen hervor. Derselbe hat nachgewiesen, dass in den englischen Fabrikdistricten Kindern bald nach der Geburt, von den Müttern oder Wärterinnen, kleine Dosen Laudanum gegeben werden, um sie zur Ruhe zu bringen, resp. einzuschläfern. Die Kinder gewöhnen sich an das Mittel, so dass sie bald 15—20 Tropfen der Tinctur vertragen, eine Menge, die bei anderen normalen, nicht gewöhnten Kindern gleichen Alters sicherlich tödtlich sein würde.

Soweit mir bekannt, hat man sich mit der Frage nach dem Schicksal der Opiumbestandtheile im Thierkörper nach Einverleibung von Opium nicht beschäftigt.

Während beim Opium die Aufnahme in den Organismus immer durch den Verdauungstractus geschieht, ist für den in erster Linie für seine Wirkung in Betracht kommenden Bestandtheil desselben, das Morphin, zur Erreichung dieses Zieles eine weitere Möglichkeit

---

1) v. Bibra, loc. cit. S. 210.

2) Vgl. Kane. Opium Smoking. New-York 1882. Daselbst auch zahlreiche statistische Angaben.

3) Dalbanne, Essai sur quelques accidents produits par la morphine. Thèse. Paris 1877.

4) Whalley, Confessions of a laudanum-drinker. The Lancet. V. II. p. 35. London 1866.

5) Vgl. Husemann, Handbuch der Toxikologie. S. 596. Berlin 1862.

Digitized by Google

gegeben. Nachdem durch Wood[1]) (1817—1884) die subcutane Applicationsweise der Arzneimittel eingeführt war, und das Morphin im Handel zu haben und ohne grosse Umstände erhältlich war, dauerte es nicht lange, bis man sich in den weitesten Kreisen der neuen Methode der subcutanen Injection allgemein bediente; und da die schmerzstillenden und andere angenehmen Wirkungen des Morphins vom Gebrauch des Opiums her sattsam bekannt waren, kam das Morphin nunmehr an Stelle des Opiums in den meisten Fällen zur Verwendung. In Deutschland verdankt die subcutane Morphininjection ihre rasche Verbreitung wohl hauptsächlich den günstigen Erfahrungen und Erfolgen, die man damit an Schwerverwundeten in dem Krieg vom Jahre 1866 gemacht hat.[2])

Die rascher eintretende, ersehnte Wirkung des Morphins beim Einspritzen unter die Haut im Vergleich zur Aufnahme per os gab einen weiteren Grund ab für die Bevorzugung der genannten Applicationsweise und so wurde denn sehr bald das Morphin, infolge der erwähnten Umstände, ein populäres Mittel. Durch diese Popularität und durch das Verschulden der Aerzte, die ihren Patienten die Spritze und Lösung zum eigenhändigen und eigenmächtigen Gebrauch überliessen, sowie durch die rasch eintretende Gewöhnung an das Morphin, entstand die Krankheit, die wir als „Morphiumsucht" oder „Morphinismus" bezeichnen.

Sehr zeitig wurde seitens der Aerzte vor dem Missbrauch der Morphininjectionen gewarnt. So berichtete Allbutt[3]) (1870) über qualvolle Entwöhnungserscheinungen und Laehr[4]) im psychiatrischen Verein in Berlin (Juni 1871) über einen Fall von Morphinismus bei einer Frau, die von einem gewissenlosen Chirurgen im Jahre 1867 nach einer Operation (Dammriss) häufig Morphin subcutan erhielt, um ihr die unbequeme, für die Heilung günstige Lage zu erleichtern. Es trat rasch Gewöhnung an das Morphin ein, so dass die betreffende Patientin in eine Anstalt verbracht werden musste. Laehr warnt daher dringend vor dem Missbrauch der subcutanen Morphininjection.

Für die Verbreitung der Krankheit sind in vielen Fällen die dem Missbrauch des Morphins Ergebenen, die „Morphinisten", wie man sie genannt hat, verantwortlich, indem sie andere Individuen

---

1) Alexander W. Wood, On a new method of introducing medicines into the system, more especially applicable to painful local nervous affections. Edinburgh Med. and Surg. Journal. 1855. Pravaz hatte die von ihm (1830) erfundene Spritze zu anderen Zwecken angewendet.

2) Vgl. Levinstein, Die Morphiumsucht. Berlin 1877.

3) Allbutt, The Practitioner. 1870. p. 327.

4) Laehr, Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie Bd. XXVIII. S. 349. 1872.

Digitized by Google

zum Gebrauch des Mittels verleiten. Für die heutige Verbreitung dieses Uebels spricht schon die grosse Anzahl der Entziehungs- oder Entwöhnungsanstalten.

Am meisten Opfer fordert der Morphinismus unter den gebildeten Ständen; und unter diesen wird, aus leicht ersichtlichen Gründen, ein grosser Procentsatz von Aerzten gebildet.

Die gegen das Opium und Morphin erworbene Immunität ist niemals eine absolute. Durch zu rasch gesteigerte Gaben, durch eine die vorhergehende um eine zu grosse Menge übersteigende Dosis, geht auch das an dieses Mittel gewöhnte Individuum zu Grunde. Solche Fälle sind in der Literatur verzeichnet [1]). Ich erwähne hier nur noch einige Angaben über die höchsten, bekannten Mengen, welche von Gewöhnten noch vertragen wurden.

Husemann [2]) berichtet über eine an Carcinoma uteri leidende Frau, die täglich 20 Gran = 1,20 g Morphin erhielt und über einen von Credé beschriebenen Fall, wo 52 Gran = 3,12 g essigsaures Morphin pro die gereicht wurden.

v. Boeck [3]) schreibt: „Ich kenne mehrere Collegen, welche bis zu einem Gramm Morphium muriaticum und noch mehr, ja selbst bis zu **4,0** g pro die gelangten."

Nach Lewin [4]) ist die höchste Menge, die (nach gedruckten Mittheilungen) bisher in 24 Stunden genommen wurde, **5,5** g Morphinsalz.

Fragen wir nun nach den Ursachen dieser Gewöhnung an das Morphin, nach dem Wesen derselben und worin sie besteht, so ist zunächst daran festzuhalten, dass die Wirkungen dieses Alkaloids das Centralnervensystem und den Darm betreffen, und dass die Wirkungen bei der Gewöhnung nicht ausbleiben, sondern nur erst nach grösseren Gaben eintreten.

Die Gewöhnung an Morphin kann in zweierlei Weise zu Stande kommen:

I. Es kann eine Abstumpfung des Nervensystems gegen die Wirkung desselben stattfinden, so dass eine gegebene Menge des Giftes nicht mehr im Stande ist, denselben Grad der

---

1) Ludlow, British med. Journal. July 7. 1866. — Th. Husemann bei Maschka: Handbuch der gerichtlichen Medicin Bd. II. S. 408. Tübingen 1882.

2) Husemann, Handbuch der Toxikologie. S. 596. Berlin 1862.

3) v. Boeck, Ziemssen's Handbuch der spec. Pathologie und Therapie Bd. XV. Handbuch der Intoxicationen. 2. Auflage. S. 551—552. Leipzig 1880.

4) Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. 3. Auflage S. 102. 1899.

Digitized by Google

Wirkung wie früher hervorzurufen. Diese tritt nur nach grösseren Gaben ein und in verschiedenem Grade.

II. Der Organismus gewinnt allmählig die Fähigkeit, das Morphin durch Umwandlung oder Zerstörung unwirksam zu machen.

Zur Entscheidung dieser Fragen habe ich Versuche in der Weise ausgeführt, dass ich Hunden längere Zeit hindurch bestimmte Mengen von Morphin einverleibte und dann das unverändert aus dem Organismus ausgeschiedene Morphin quantitativ bestimmte.

Wenige Jahre nach der Entdeckung des Morphins durch Sertürner (1817) machte sich schon durch den Fall Castaing (1823) in Paris (vermuthliche Vergiftung durch Morphin) das Bedürfniss nach genauen Methoden zur Auffindung und Identificirung des Alkaloids in thierischen Geweben und Excretionen geltend; und hieran schloss sich denn die Frage nach dem Schicksal des Morphins im thierischen Organismus an.

Orfila[1]) hat als erster, angeregt durch den oben erwähnten Giftmordprocess, Versuche zur Lösung dieser Frage angestellt. Er arbeitete nach der von Lassaigne[2]) beschriebenen Methode und gab an, dass das Morphin im Blute und in den Secretionen sich nur zu einer bestimmten Zeit im Verlauf der Vergiftung fände. Die von Robinet[3]) gefundenen Reactionen des Morphins, Rothfärbung mit Salpetersäure, Blaufärbung mit Eisenchlorid, benutzte Orfila zum Nachweis desselben. Lassaigne selbst konnte nach seiner Methode im Blut eines Hundes 12 Stunden nach der intravenösen Injection von 36 Gran essigsauren Morphins, und bei einem Pferd $^5/_4$ Stunden nach intravenöser Injection von 30 Gran, im Blute dieser Versuchsthiere kein Morphin nachweisen. Jedoch gelang ihm der Nachweis des Giftes im Blut, als er 10 Minuten nach der Injection den Thieren eine Blutprobe entnahm.

Aus diesen Versuchen schloss Lassaigne, dass das Morphin entweder im Blute sehr schnell eine Zersetzung erleide, oder sehr bald ausgeschieden werde.

Im Jahre 1851 trat Stas[4]) mit seiner Ausschüttelungsmethode

---

1) Orfila, Allgemeine Toxikologie. (Kühn.) 1830. Bd. II. S. 46.

2) Lassaigne, Journal de Pharmacie. Avril. 1824.

3) Robinet, Sur l'emploi des sels neutres dans les analyses végétales, et application de cette méthode à l'opium. Journal de Chimie médicale T. I. p. 366—367. 1825.

4) Stas, Bulletin de l'Académie de Médecine de la Belgique. T. IX. p. 304. 1851 und Liebig's Annalen Bd. LXXXIV. S. 379. 1852.

Digitized by Google

zur Isolirung von Alkaloiden an die Oeffentlichkeit. Die Anregung zur Ausarbeitung dieses Verfahrens von Seiten Stas' gab der berühmte Vergiftungsfall Bocarmé (1850) in Belgien[1]), wobei es sich um den Nachweis von Nicotin handelte.

Zum Nachweis des Morphins wurde die Stas'sche Methode zuerst von Uslar und Erdmann[2]) (1861) angewandt. Sie benutzten zur Ausschüttelung den Amylalkohol. Aus dem Magen und Darm eines Kaninchens, welches 0,3 g Morphin in Form des salzsauren Salzes erhalten hatte, konnten sie das Alkaloid wieder gewinnen und mittelst concentrirter Schwefelsäure, welche eine sehr geringe Menge Salpetersäure enthielt (Erdmann'sches Reagens) identificiren. Im Harn und im Blut konnten $3^1/_2$ Stunden nach der Verabreichung des Giftes nur Spuren von Morphin mittelst dieser Reaction nachgewiesen werden. Auch im Gehirn und Rückenmark war kein Morphin zu finden. Erdmann schliesst aus diesen Resultaten auf eine Zersetzung des Morphins im Organismus.

Auch A. Cloëtta[3]), der nach derselben Methode den Harn eines täglich 0,36—0,42 g Morphiumacetat nehmenden Individuums untersuchte, fand in demselben keine Spur des Giftes wieder, und nimmt eine Zersetzung des Morphins im Organismus an.

Hingegen fand Kauzmann[4]) bei seinen Versuchen an Katzen, Hunden und Menschen im Harn und in verschiedenen Organen immer leicht nachweisbare Mengen von Morphin. Zum Nachweis des Alkaloides benutzte er die Reactionen von A. Husemann[5]) und von Fröhde[6]). Indessen macht Kauzmann keine Angaben über die Menge des auf diesem Wege ausgeschiedenen Morphins.

Auf die Möglichkeit der Ausscheidung des letzteren durch die

---

1) Tardieu, Étude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement. Paris 1867. p. 796.

2) Uslar und Erdmann, Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. CXVIII—CXX. S. 121. 1861. Erdmann, ebenda. S. 1888.

3) A. Cloëtta, Ueber das Auffinden von Strychnin im thierischen Körper. Virchow's Archiv Bd. XXXV. S. 376. 1866.

4) Kauzmann, Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Morphins und Narkotins in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Inaug.-Dissert. Dorpat 1868.

5) Morphin giebt mit concentrirter H_2SO_4 und wenig Salpetersäure oder Kaliumnitrat eine blutrothe Färbung. Husemann, Zeitschrift f. analyt. Chemie Bd. III. S. 149. 1864 und Bd. XV. S. 103. 1876.

6) Fröhde's Reagens, Natrium-Molybdat gelöst in concentrirter Schwefelsäure, giebt mit Morphin eine violett roth gefärbte Lösung, nach und nach in grün übergehend.

Digitized by Google

Fäces, wiess dieser Autor hin, unterliess jedoch die Untersuchung derselben.

Sieben Jahre später untersuchte dann Vogt[1]) die Fäces eines Morphinisten und fand darin bedeutende Mengen von Morphin.

Zu einem gleichen Resultate wie Vogt kam unter Heger's Leitung Jacques[2]) in Brüssel, indem er im Harn eines Morphinisten mittelst der von Otto-Dragendorff modificirten Stas'schen Ausschüttelungsmethode niemals Morphin fand, während er aus den Fäces reichliche Mengen desselben wiedergewinnen konnte.

In demselben Jahre (1880) erschien eine Arbeit von Landsberg[3]), die ebenso wie die Untersuchungen von Vogt und Jacques, die Unrichtigkeit der Angaben von Kauzmann, bezüglich der Ausscheidung des Morphins im Harn, darthat. Landsberg bediente sich einer von Wislicenus[4]) empfohlenen Methode und konnte regelmässig im Koth, aber nur in einem Fall, nach der Injection von 0,8 g salzsauren Morphins in die Jugularis, das Alkaloid im Harn nachweisen. Im Blut war die Anwesenheit von Morphin auch hier, nach der genannten Gabe, nicht zu constatiren.

Zwei Jahre nach dem Erscheinen der Landsberg'schen Arbeit veröffentlichte Eliassow[5]) in seiner Inaugural-Dissertation die Ergebnisse einer das Schicksal des Morphins im Organismus betreffenden Untersuchung. Er bestätigte die Angaben von Landsberg und machte zuerst auf ein im Harn nach Morphinaufnahme erscheinendes, vermuthliches Umwandlungsproduct des Morphins aufmerksam, welches mit Fröhde's Reagens und ebenso mit concentrirter Schwefelsäure und einer Spur Salpetersäure eine grünblaue, mit Schwefelsäure allein eine schmutzigbraune Färbung giebt.

Um dieselbe Zeit unterwarf auch Burkart[6]) seine früher (1880) gemachten Angaben einer experimentellen Revision und schloss sich nun bezüglich der Frage nach dem Vorhandensein von unverändertem Morphin im Harn nach Einverleibung des letzteren der Ansicht von Landsberg und Eliassow an.

---

1) Vogt, Archiv für Pharmacie Bd. VII. S. 23. Juli 1875.

2) Jacques, Essai sur la localisation des alcaloïdes dans le foie. Thèse. Bruxelles 1880.

3) Landsberg, Archiv f. die gesammte Physiologie Bd. XXIII. S. 413 f. 1880.

4) Ausschüttelung der morphinhaltigen Flüssigkeiten mit warmem Amylalkohol von 70° C., zunächst in saurer Lösung, dann bei alkalischer Reaction der Flüssigkeit.

5) Eliassow, Beiträge zur Lehre von dem Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Inaug.-Diss. Königsberg 1882.

6) Burkart, Weitere Mittheilungen über chronische Morphinvergiftung. Bonn 1882.

Digitized by Google

Aber schon im folgenden Jahr widersprach Marmé[1]) auf Grund seiner Versuche diesen Angaben und behauptete, dass nach der Aufnahme von 0,1 g Morphin in den Organismus, gleichgültig ob per os oder subcutan gegeben, das Alkaloid immer im Harn nachgewiesen werden könnte; ja, sogar nach 0,01—0,015 g könne ein Geübter dasselbe im Harn von Hunden, Katzen, Kaninchen, Ziegen, Tauben, Hühnern und Krähen nachweisen, vorausgesetzt, dass die Function der Nieren in keiner Weise gestört sei und der Harn regelmässig gelassen werde. Ein Theil des Morphins ginge aber im Organismus in das Oxydimorphin über, besonders bei chronischer Vergiftung; ein anderer Theil wäre im Darminhalt unverändert wiederzufinden.

Donath[2]) hingegen gelang es nicht nach subcutaner Injection von 0,75—1,5 g, das Morphin, noch dessen Umwandlungsproduct, das Oxydimorphin (Dehydromorphin) im Harn nachzuweisen.

Mit Rücksicht auf die im Morphinmolekül enthaltene Phenolhydroxylgruppe, musste man auch an die Möglichkeit der Ausscheidung des Morphins als Morphinätherschwefelsäure denken. Diese Möglichkeit hat Stolnikow[3]) ins Auge gefasst und daraufhin den Harn eines Hundes, dem er mit dem Futter Morphin beigebracht hatte, untersucht. Er fand, dass sehr geringe Mengen von Morphin in den Harn übergehen; dass diese Mengen aber so gering sind, dass man das Alkaloid nur mittelst der Farbenreactionen nachweisen kann. Stolnikow konnte in keinem Fall das Morphin krystallinisch erhalten. Bei Fütterungsversuchen mit der Morphinätherschwefelsäure fand Stolnikow[4]), dass „ungeachtet dessen, dass dem Organismus in Gestalt von Morphinätherschwefelsäure 3,702 g reinen Morphins auf einmal zugeführt worden sind, im Harn keine Spuren von demselben gefunden wurden."

Auch Stark[5]) giebt an, dass Fleischmann, der den Harn eines Morphinisten, welcher sich täglich 3—4 g Morphin subcutan beibrachte, untersuchte, in der von diesem Patienten stammenden, während 10 Tagen gesammelten Harnmenge, nach den von

---

1) Marmé, Untersuchungen zur acuten und chronischen Morphinvergiftung. Deutsche med. Wochenschrift. 1883. Nr. 14.

2) Donath, Das Schicksal des Morphins im Organismus. Pflüger's Archiv Bd. XXXVIII. S. 528—548. 1886.

3) Stolnikow, Ueber die Bedeutung der Hydroxylgruppe in einigen Giften. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. VIII. S. 235 f. 1884.

4) l. c. S. 267.

5) Stark, Untersuchungen über die Gewöhnung des thierischen Organismus an Gifte. Inaug.-Diss. Erlangen 1887.

Digitized by Google

Stas, Otto und Wislicenus angegebenen Methoden, nur mittelst Farbenreactionen nachzuweisende Mengen Morphins fand.

Harrington[1]) aus Boston untersuchte im Strassburger pharmakologischen Laboratorium den während eines Monats gesammelten Harn einer Morphinistin, die sich täglich 1,0 g Morphin subcutan injicirte und fand in der ganzen auf einmal verarbeiteten Harnmenge von einem Monat, also nach Einverleibung von 30 g Morphin hydrochloricum, weder Morphin noch irgendwelche Umwandlungsproducte desselben.

Aus alle dem, was im Vorhergehenden über diese Frage der Ausscheidung des Morphins im Harn gesagt ist, geht mit Sicherheit hervor, dass man bei Untersuchungen über das Schicksal dieses Alkaloids im thierischen Organismus, die im Harn erscheinenden Mengen der unveränderten oder umgewandelten Substanz unberücksichtigt lassen kann.

Es blieb also nur der durch den Verdauungstractus etwa ausgeschiedene Theil genauer zu untersuchen. Dies führte in einer aus dem Strassburger Pharmakologischen Laboratorium stammenden, im Jahre 1890 publicirten Arbeit, Tauber[2]) aus.

In dieser eingehenden und sorgfältigst durchgeführten Untersuchung begnügte sich der Autor nicht damit zu bestätigen, dass das Morphin in Spuren in den Harn übergeht, und dass reichliche Mengen in den Fäces zu finden sind, wie schon Vogt und Jacques dargethan hatten, sondern er arbeitete auch eine Methode zur sicheren gewichtsanalytischen Bestimmung dieses Alkaloids aus, mittelst welcher es ihm gelang, bis zu 97 Proc. der dem Blut extra corpus zugesetzten Morphinmenge krystallinisch abzuscheiden und zur Wägung zur bringen. Ferner wies Tauber nach, dass beim Durchleiten von morphinhaltigem Blut durch die überlebende Niere und Leber des Schweines, welche Versuche er unter Anwendung des Jacobj'schen Durchblutungsapparates[3]) ausführte, eine Zersetzung des Morphins nicht stattfindet. Er konnte nach Beendigung des Versuches aus dem Blute, welches während 2—2½ Stunden das Organ durchströmt hatte und aus dem

---

1) Vgl. Schmiedeberg, Grundriss d. Arzneimittellehre. 3. Aufl. 1895. S. 76

2) Tauber, Ueber das Schicksal des Morphins im thierischen Organismus. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVII. S. 336. 1890.

3) C. Jacobj, Apparat zur Durchblutung isolirter überlebender Organe. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI. S. 388. 1890. — Vgl. auch: Ein Beitrag zur Technik der künstlichen Durchblutung überlebender Organe. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVI. S. 330. 1895.

Digitized by Google

betreffenden Organ bis zu 94 Proc. des anfangs zugesetzten Morphins wiedergewinnen.

Aus den Fäces eines 11,3 kg schweren Hundes, welcher innerhalb 10 Tagen 1,632 g salzsauren Morphins = 1,240 g freie Base subcutan erhielt, gewann er 0,512 g = 41,3 Proc. der injicirten Menge wieder [1]).

Während man auf die quantitative Bestimmung des Morphins im Opium viel Aufmerksamkeit und Mühe verwandt hat, ist meines Wissens Tauber der Erste und Einzige, welcher für die quantitative Bestimmung dieses Alkaloids in thierischen Geweben, Flüssigkeiten und Excreten eine bewährte Methode angestrebt und gefunden hat. Bei meinen Untersuchungen bediente ich mich ausschliesslich dieser Methode, hinsichtlich deren Ausführung ich auf die Originalarbeit von Tauber verweise.

Ueber die Dosirungsverhältnisse des Morphins bei Thieren herrscht noch Unklarheit. Für meine Zwecke war es geboten, dass ich mich zunächst durch eigene Versuche über die Dosis letalis bei Hunden zu orientiren suchte. Selbstverständlich variirt die Grösse der tödtlichen Gabe je nach der Art und Weise der Einverleibung. Dabei kommt in Betracht, dass Hunde an sich eine bedeutende Toleranz gegen Morphin haben, wie dies von Weir Mitchell [2]) auch für Tauben festgestellt ist. Bei intravenöser Injection fand ich, dass durchschnittlich 0,6—0,75 g des salzsauren Salzes erforderlich sind, um den Tod von 6—8 kg schweren Hunden nach circa 3 Stunden herbeizuführen, also etwa 0,10 g Morphin hydrochloricum pro Kilogramm Körpergewicht, wie das auch Gioffredi [3]) gefunden hat.

Subcutan werden viel grössere Mengen vertragen. Für Hunde von 6—8 kg Körpergewicht sind erst 0,9—1,2 g bei subcutaner Application tödtlich.

Die Bestimmung der Dosis letalis bei Einverleibung des Morphins per os kann keine genaue sein, wegen des regelmässig eintretenden Erbrechens.

Bei der Ausführung meiner Versuche habe ich mich zunächst davon überzeugt, dass bei Hunden sowohl bei intravenöser, als auch bei subcutaner Injection des Morphins bald eine Gewöhnung an dasselbe eintritt. Die Toleranz der Hunde für Morphin bietet den Vortheil, dass man von vornherein grössere Mengen einverleiben kann, und

1) Tauber, loc. cit. S. 363.
2) S. Weir Mitchell, Amer. Journ. med. Sc. 1869. p. 37.
3) Gioffredi, loc. cit. S. 399.

Digitized by Google

deshalb etwaige Verluste, wie sie bei der immerhin viele Manipulationen erfordernden Tauber'schen Methode kaum zu vermeiden sind, einen geringeren Analysenfehler bedingen, als wenn man kleinere Mengen anwenden müsste.

Versuch I. Hund. Körpergewicht 6300 g. Sehr lebhaftes Thier. Intravenöse Injection von salzsaurem Morphin.

Behufs besserer Beurtheilung des Verlaufes der Gewöhnung habe ich die Dosis so gewählt, dass ein bestimmter Grad der Vergiftung erzielt wurde. Bei diesem Thiere erfolgte nach intravenöser Injection von 0,12 g salzsauren Morphins eine eben beginnende centrale Lähmung, so dass kurze Zeit nach der Injection des Morphins das Thier sich flach auf den Bauch legte, den Kopf auf die Vorderpfoten oder die Unterlage stützend. Bei Ausschluss äusserer Reize verblieb das Thier in dieser Lage. Die sensible Sphäre reagirte noch prompt. Kneipen der Pfoten wurde durch Zurückziehen derselben beantwortet; bei jedem Geräusch wird der Kopf gehoben, sinkt aber gleich wieder in die frühere Lage zurück. Der Verlauf der Gewöhnung ist aus dem Versuchsprotokoll zu ersehen.

Tag	Zeit	Injicirte Menge	Bemerkungen
II. 2.	4 h.	1,02 g *	Bewirkt den oben geschilderten Zustand. Vollständige Erholung am folgenden Morgen.
= 3.	5 h.	=	Erscheinungen wie gestern. Vollständige Erholung am folgenden Morgen.
= 5.	5 h. 30 m.	=	Erscheinungen wie früher. Vollständige Erholung am folgenden Morgen.
= 6.	5 h. 15 m.	=	Erscheinungen wie früher. Vollständige Erholung am folgenden Morgen.
= 7.	3 h. 30 m.	=	Thier liegt flach auf dem Bauch, lässt den Kopf jedoch immer nur kurze Zeit auf den Pfoten liegen. Reagirt stärker auf sensible Reize.
= 8.	3 h. 25 m.	=	Status nach der Injection etwa wie gestern.
= 9.	3 h. 45 m.	=	Thier bleibt nur circa 2 Stunden nach der Injection liegen und ist gegen 10 Uhr abends vollständig erholt.
= 10.	10 h. 00 m.	=	Thier um 3 Uhr nachmittags vollständig erholt.
= 12.	2 h. 45 m.	=	Zunächst soporöser Zustand. Um 4 Uhr 30 Min. ganz erholt.
= 13.	5 h. 10 m.	=	½ Stunde nach der Injection ist keine Wirkung zu constatiren.
= 15.	3 h. 15 m.	=	Keine Wirkung.
= 16.	3 h. 45 m.	=	Keine Wirkung.

In der Zeit vom 2.—6. erfolgte die Kothentleerung nur zwei Mal. Ich habe in den von diesen Tagen stammenden Fäces das Morphin nach der Tauber'schen Methode bestimmt und fand von der injicirten Menge (0,36 g salzsaures Salz = 0,2736 g freie Base) 0,1940 g freie Base, also **70,90** Proc. wieder.

In den vereinigten Faeces vom 12. und 13. habe ich 0,1121 g freies Morphin gefunden.

Digitized by Google

Injicirt waren 0,24 g salzsaures Salz = 0,1824 g freie Base, es wurden also **61,45** Proc. in den Fäces wiedergefunden.

Tauber fand (vgl. S. 11) in den gesammelten Fäces nach 10tägiger subcutaner Injection von insgesammt 1,240 g freien Morphins 41,3 Proc. wieder.

Versuch II. Hund. Körpergewicht 5550 g.

Innerhalb eines Tages wurden diesem Versuchsthier subcutan 0,75 g salzsauren Morphins = 0,57 g freies Morphin beigebracht, alle 3—4 Stunden je 0,25 g. Das Thier erbricht nach jeder Injection. Die erbrochenen Massen werden so gut wie möglich gesammelt.

In dem während 2 Tagen nach der Injection gesammelten Harn lässt sich die Anwesenheit von Morphin in Spuren durch die Farbenreactionen nachweisen.

In dem von dem Thier durch Erbrechen herausbeförderten Massen finden sich 0,0812 g Morphin. Nach Abzug der durch Erbrechen ausgeschiedenen Menge blieben also 0,4888 g im Organismus zurück.

In dem während 3 Tagen nach der Injection gesammelten Koth fand ich 0,3041 g Morphin, also = **62,21** Proc. der einverleibten Menge.

Bei der acuten Vergiftung mit Morphin lassen sich demnach über $^3/_5$ der injicirten Menge im Koth wiederfinden.

Wie gestalten sich nun die Ausscheidungsverhältnisse bei der längere Zeit fortgesetzten Application, also bei der chronischen Vergiftung, nachdem der Organismus sich an das Morphin gewöhnt hat?

Ueber diese Frage geben die folgenden Versuche Aufschluss, in welchen das Morphin in Form seines salzsauren Salzes den Versuchsthieren subcutan beigebracht wurde. Trotz steter Beobachtung der peinlichsten Reinlichkeit in den Käfigen, und öfterem Baden der Thiere kam es infolge der täglichen Einspritzungen besonders zu Beginn der Versuche manchmal zu Abscessbildung.

Durch Behandlung mit Jodoform oder Carbol konnten jedoch diese Abscesse zur Ausheilung gebracht werden. Eines meiner Versuchsthiere konnte ich im Sommer unter Tags im Freien lassen; und nur auf einige Tage wurde dasselbe dann behufs Controllirung der Ausscheidungen im Käfig gehalten. Sämmtliche Thiere reagirten zunächst in den ersten 6—9 Tagen auf Einverleibung des Morphins durch Erbrechen, infolgedessen sie dann auch geringe Fresslust zeigten und bedeutend abmagerten.

Nach der genannten Zeit hörte jedoch das Erbrechen auf und nun konnte die Dosis rasch gesteigert werden. Nach Verlauf von etwa 3—4 Wochen pflegten die Thiere um die für die Injection ein-

Digitized by Google

gehaltene Stunde auffallend unruhig zu werden, gleichsam als ob sie das Bedürfniss einer neuen Injection empfänden. Ja, in einem Falle begrüsste mich der Hund, wenn ich mit der Spritze in der Hand an den Käfig herantrat mit lebhaften Freudensbezeugungen, und liess sich die Injection stehend, ohne irgendwie gehalten oder in seiner freien Bewegung gehindert zu sein, augenscheinlich mit grossem Behagen gefallen.

In der Regel wurden die Hunde morgens gefüttert und abends die Injection vorgenommen. Als Futter erhielten sie täglich $^1/_2$ kg Pferdefleisch und etwas Brod, welchem Fleischbrühe zugefügt wurde. Auch wurden öfters Knochen gereicht, damit der Koth eine möglichst feste Beschaffenheit erlangte.

In den ersten Tagen der Morphinbehandlung blieb die Kothentleerung meist aus; ebenso war die Menge des gelassenen Harnes bedeutend geringer als vor Beginn der Versuche. Später regelmässige Defaecation und Harnentleerung.

Versuch III. Hund. Körpergewicht 5100 g.

Februar 7. 1899.	0,04 g	Morphin hydrochloricum subcutan; 2 ccm 2 procent. Lösung.
" 8.	0,04 "	
" 9.	0,04 "	
" 10.	0,04 "	Es tritt regelmässig nach jeder Injection Erbrechen ein.
" 11.	0,04 "	
" 12.	0,04 "	
" 13.	0,04 "	
" 14.	0,04 "	
" 15.	0,04 "	Kein Erbrechen; keine Wirkung bemerkbar.
" 16.	0,04 "	
" 17.	0,04 "	
" 18.	0,08 "	
" 20.	0,10 "	Erbrechen.
" 21.	0,10 "	
" 22.	0,10 "	Keine Wirkung bemerkbar.
" 23.	0,10 "	
" 24.	0,10 "	
" 25.	0,17 "	" " "
" 27.	0,20 "	" " "
" 28.	0,30 "	" " "
März 1.	0,40 g	Der Koth von diesen 3 Tagen, während welcher das Thier zusammen 1,50 g Morphin hydrochl. = 1,14 g M. erhalten hatte, wurde nach der Tauber'schen Methode auf Morphin verarbeitet. Ich erhielt krystallinisches **Morphin 0,3022 g = 26,5 Proc.**
" 2.	0,50 "	
" 3.	0,60 "	
" 4.	0,70 "	
" 6.	0,70 "	
" 7.	0,80 "	

Digitized by Google

März 8. 0,80 g } Einverleibt 2,70 g HCl-Morphin = 2,05 g Morphin.
= 9. 0,90 = }
= 10. 1,00 = } Gefunden im Koth = 0,1611 g **Morphin = 7,85 Proc.**
= 11. 1,20 =
= 13. 1,50 = } Im Harn war Morphin mittels der Eisenchloridreaction
= 14. 1,50 = } nachweisbar; krystallinisch war es jedoch nicht zu erhalten.
= 15. 1,60 = } Einverleibt 3,20 g HCl-Morphin = 2,43 g Morphin.
= 16. 1,60 = } Gefunden im Koth = 0,1023 g **Morphin = 4,21 Proc.**
= 17. 2,00 = Erbrechen.
= 18. des Morgens todt gefunden.

Sectionsbefund negativ. Die Todesursache ist wahrscheinlich in den allzu rasch gesteigerten Dosen vom 13. und vom 16. auf den 17. zu suchen. (Vergleiche das Versuchsprotokoll vom IV. Versuch.)

Bei der chemischen Untersuchung der Organe war in Leber, Milz und Nieren, sowie in Magen- und Darmwand, welche letztere zusammen verarbeitet wurden, kein Morphin nachzuweisen. Im Magen- und Darminhalt habe ich dagegen 0,1563 g Morphin gefunden, das von der letzten Gabe von 2 g stammte. Der Harn wurde des öfteren während des Versuches auf Eiweiss und reducirende Substanzen untersucht. Einmal (am 15. März) konnte Albuminurie, dagegen niemals Glykosurie constatirt werden.

Versuch IV. Hund, wohlgenährtes Thier von 6700 g Körpergewicht Wurde eine Woche vor Beginn des Versuchs auf gleichmässige Kost gesetzt, welche für die Dauer des Versuchs eingehalten wurde. Vor Beginn des und während des Versuches öfters gebadet. Nur Nachts, und an Tagen, an welchen Ausscheidungen controlirt wurden, im Käfig, sonst im Freien.

April 24. 1899. 0,045 g } Morphin hydrochloricum subcutan.
= 25. 0,045 =
= 26. 0,045 =
= 27. 0,045 = } Regelmässiges Erbrechen nach der Injection.
= 28. 0,045 =
= 29. 0,045 =
= 30. 0,045 =
Mai 1. 0,045 = Kein Erbrechen. } Einverleibt in diesen 5 Tagen
= 2. 0,090 = Erbrechen. } 0,4725 g M.-HCl = 0,3591 g
= 3. 0,090 = Kein Erbrechen. } Morphin; gefunden im Koth
= 4. 0,1125 = = = } 0,0718 g **Morphin**
= 5. 0,1350 = = = } **= 19,99 Proc.**
= 6. 0,157 = } Koth von diesen 8 Tagen auf M. verarbeitet.
= 7. 0,180 = } Einverleibt 2,114 g M. HCl = 1,606 g Morph.
= 8. 0,202 = } Gefunden im Koth 0,265 g **Morphin**
= 9. 0,225 = } **= 16,50 Proc.**
= 10. 0,270 = }
= 11. 0,315 = }
= 12. 0,360 = }
= 13. 0,405 = }
= 14. 0,3375 =

Digitized by Google

Mai	15.	0,4500 g	
"	16.	0,5400 "	
"	17.	0,5850 "	
"	18.	0,7500 "	
"	19.	0,8000 "	Einverleibt in diesen 7 Tagen 5,6 g M. HCl = 4,256 g Morphin. Gefunden im Koth 0,3223 g **Morphin = 7,57 Proc.**
"	20. bis " 26.	täglich 0,800 "	
"	26.	0,8500 "	
"	27.	0,9000 "	
"	29.	0,9500 "	
"	30.	1,000 "	Harn von diesen 3 Tagen gesammelt und auf Morphin untersucht. Es konnte M. kaum in Spuren erhalten werden. Sehr schwache $FeCl_3$-Reaction.
"	31.	1,050 "	
Juni	1.	1,100 "	
"	2.	1,150 "	
"	3.	1,200 "	
"	4.	1,200 "	
"	5.	1,250 "	
"	6.	1,250 "	
"	7.	1,250 "	
"	8.	1,250 "	
"	9.	1,25 "	M. hydrochloricum subcutan.
"	10.	1,25 "	
"	12.	1,30 "	Erbrechen.
"	13.	1,25 "	
"	16.	1,40 "	
"	17.	1,45 "	Im Koth von diesen Tagen **kein Morphin** nachweisbar. Ein Hund von annähernd gleichem Körpergewicht starb nach subcutaner Injection von 1,40 g salzsaurem Morphin.
"	19.	1,50 "	
"	21.	1,50 "	
"	23.	1,60 "	
"	24.	1,65 "	
"	26.	1,80 "	Das Thier ist nach jeder Injection soporös; nach 3—4 Std. jedoch wieder normal. Sensible Sphäre immer intact. Nahrungsaufnahme normal. Kennt mich nach wie vor, wird nur früher als zu Anfang auffallend unruhig in Erwartung der Injection.
"	29.	1,90 "	
Juli	3.	2,00 "	
"	4.	2,05 "	
"	5.	2,10 "	
"	6.	2,30 "	
"	8.	2,50 "	Im Koth von diesen 3 Tagen war **kein Morphin** enthalten.
"	9.	2,50 "	
"	12.	2,55 "	
"	14.	2,65 "	
"	15.	2,80 "	Nahrungsaufnahme verweigert.
"	16.	2,85 "	
"	17.	3,00 "	Das Thier liegt den ganzen Tag in soporösem
"	18.	3,05 "	[Zustand.
"	19.	3,50 "	

Digitized by Google

In der Nacht vom 19. auf den 20. Juli starb das Thier. Sectionsbefund negativ. Die Organe werden am Morgen des 20. Juli zerkleinert und auf einen etwaigen Gehalt an Morphin untersucht. Leber, Milz, Nieren, Magen und Darm, die zusammen verarbeitet wurden, sowie Gehirn enthielten **kein** Morphin; im Magen- und Darminhalt dagegen fanden sich 0,0412 g Morphin.

Bei einem dritten Hunde wurde eine auffallende Idiosynkrasie gegen Morphin beobachtet. Während bei den beiden anderen Thieren das Erbrechen nach subcutaner Injection von 0,04—0,05 g salzsauren Morphins nach 7 oder 8 Tagen aufhörte, trat bei diesem Thiere regelmässig nach Injection derselben Menge Morphins während 14 Tagen Erbrechen ein, sodass das Thier derartig abmagerte, dass von einer Fortsetzung des Versuches abgesehen wurde.

Versuch V. Hund, Körpergewicht 5150 g, erhält in allmählich steigenden Dosen während 35 Tagen täglich subcutan 0,05—0,50 g Morphin muriaticum. In den Fäces vom 35. Tag ist kein Morphin mehr nachzuweisen. Im Harn ist während der ganzen Versuchsdauer Morphin nie gefunden worden.

Aus den vorstehenden Versuchen ergiebt sich, dass bei fortgesetzter Einverleibung von Morphin der Organismus immer mehr die Fähigkeit erlangt, das Morphin zu zerstören und dass darauf die erworbene Immunität zurückzuführen ist. Diese ist eine relative, denn so lange nach erfolgter Einverleibung das Morphin noch nicht zerstört ist, wirkt es auch auf den Organismus.

Es ist sicher, dass es sich wirklich um eine Zerstörung und nicht um eine Bildung von Morphinderivaten handelt.

Nach einmal eingetretener Gewöhnung der Thiere unterliegt also das Morphin einer Zersetzung[1]) wie die Nahrungsstoffe und andere Verbindungen.

Man darf annehmen, dass es erst eine fermentative Spaltung erfährt und dass dann die Spaltungsproducte durch Oxydation und Synthese in die Endproducte des Stoffwechsels umgewandelt werden.

Es fragte sich nun, ob die Zerstörung des Morphins durch die gleichen Vorgänge der fermentativen Spaltung und Oxydation erfolgt,

---

1) Die Thatsache, dass Tauber nach seiner Methode in den während 10 Tagen gesammelten Fäces (vgl. oben S. 11) nur 41 Proc. des einverleibten Morphins wieder finden konnte, scheint mir dafür zu sprechen, dass auch hier schon eine Zerstörung des Morphins begonnen hatte. Konnte doch Tauber aus den Geweben und aus dem Blute nach Zusatz von Morphin durch dasselbe Verfahren bis zu 94 Proc. des Alkaloides wieder gewinnen!

Digitized by Google

wie sie in normaler Weise im Organismus von statten gehen, oder ob allmählich neue Factoren in Thätigkeit treten, durch deren Einfluss das Morphin zersetzt wird.

Eine Grundlage zur Beantwortung dieser Frage konnte durch das Verhalten der Oxalsäure im Organismus gewonnen werden.

Die Oxalsäure wird unter gewöhnlichen Verhältnissen im Organismus nicht zersetzt, sondern unverändert ausgeschieden. Wenn dies auch nach längere Zeit fortgesetzter Einverleibung geschah, wenn also keine Zersetzung eintrat, so vermochte der Organismus nicht neue Factoren zu schaffen, durch welche die durch die gewöhnlichen physiologischen Vorgänge unzerstörbare Substanz zersetzt wird.

Ebenso wie im Falle des Morphins und einer Reihe von anderen Giften verdanken wir unsere Kenntnisse über das Verhalten der Oxalsäure im Organismus ihrer forensischen Bedeutung. Auch hier waren es Giftmorde, welche zunächst die Veranlassung zur experimentellen Prüfung des Verhaltens dieser Säure im Thierkörper gaben.

Angeregt durch Vergiftungsfälle, welche sich in den Jahren 1814 und 1815 ereigneten, unternahmen Thomsen, Orfila und Perey[1]) zuerst Versuche an Thieren, deren Resultate aber keinen Aufschluss über das Schicksal der Oxalsäure im Organismus gaben

Wöhler[2]) machte zuerst darauf aufmerksam, dass diese Säure im Thierkörper nicht zerstört, sondern zum grössten Theile im Harn als Calciumverbindung ausgeschieden werde, welche Beobachtung von Orfila, Mitscherlich[3]), Buchheim und Piotrowski[4]) bestätigt wurde. Letztere Autoren zeigten auch, dass das Natrium- und Kaliumsalz durch den Harn zur Ausscheidung gelange und dass nur eine geringe Menge im Körper verbrannt (?) werde.

Rabuteau[5]) wies nach, dass auch die Oxalsäure von einverleibtem Kupfer- und Eisenoxalat im Harn wieder erscheine.

Bezüglich der Ausscheidungsverhältnisse haben Piotrowski, Gaglio und Marfori quantitative Bestimmungen ausgeführt. Ersterer

1) Vgl. Robert Christison, Abhandlung über die Gifte. Deutsche Uebersetzung. Weimar 1831. S. 196.

2) Wöhler, Zeitschrift f. Physiologie u. s. w. von Tiedemann und Treviranus. Bd. I. S. 125. 1824.

3) Mitscherlich, De acidi oxalici etc. effectu in animalibus observatis. Inaug.-Diss. Berlin 1845.

4) Buchheim und Piotrowski, Ueber den Uebergang einiger organischen Säuren in den Harn. Archiv f. physiologische Heilkunde Bd. XVI. S. 122. 1857.

5) Rabuteau, Contribution à l'étude du mode d'élimination et des effets toxiques de l'acide oxalique et des oxalates. Gazette méd. de Paris. 1874. p. 74.

Digitized by Google

fand in der 24 stündigen Harnmenge nur 8—15 Proc. der einverleibten Menge wieder.

Gaglio[1]) bewies 1887 die Unzerstörbarkeit der Oxalsäure im Organismus, doch widersprach P. Marfori[2]) (1890) dieser Angabe. Pohl[3]) bestätigte (1896) die Resultate von Gaglio.

Ueber die Dosis letalis des neutralen Natriumoxalates bei subcutaner Application macht Koch[4]) folgende Angaben.

Es wirken tödtlich bei Fröschen 0,0125 g, bei Kaninchen 0,250 g, bei Katzen 0,375 g.

Der folgende von mir ausgeführte Versuch, in welchem dem Thiere im Verlauf von 26 Tagen 0,0525—0,4620 g wasserfreie, freie Oxalsäure in Form des neutralen Natriumsalzes in allmählich gesteigerten Gaben subcutan beigebracht wurde, beweist sowohl die Richtigkeit der Gaglio'schen Resultate, als auch die Thatsache, dass der Organismus nicht neue Factoren zu schaffen vermochte, unter deren Einflusse eine Zerstörung der Oxalsäure hätte erfolgen können.

Der Harn des Versuchsthieres wurde an Tagen, an welchen die Menge der ausgeschiedenen Oxalsäure bestimmt werden sollte, innerhalb 24—48 Stunden nach der Injection gesammelt, durch Zusatz von alkoholischer Thymollösung vor fermentativen Veränderungen geschützt, und darin die Oxalsäure auf folgende Weise bestimmt.

Zur Entfernung von Haaren etc. wurde der Harn zunächst filtrirt. Das Filter wurde dann mit verdünnter, heisser Salzsäure mehrmals ausgewaschen und diese Auszüge mit dem filtrirten Harn vereinigt. Nun wurde die Gesammtmenge der Flüssigkeit mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chlorcalcium versetzt, so lange noch ein Niederschlag entstand, hierauf über Nacht absetzen gelassen. Am folgenden Morgen konnte dann die überstehende, klare Flüssigkeit gut abgehebert werden. Der Rückstand wurde dann mit Essigsäure angesäuert, darauf die Flüssigkeit filtrirt, wobei oxalsaures Calcium

---

1) Gaglio, Ueber die Unveränderlichkeit des Kohlenoxyds und der Oxalsäure im thierischen Organismus. Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXII. S. 246. 1887.

2) P. Marfori, Ueber die Umwandlungen einiger Säuren der Oxalsäurereihe im menschlichen Organismus. Maly's Jahresbericht Bd. XX. S. 70. 1891.

3) Pohl, Ueber den oxydativen Abbau der Fettkörper im thierischen Organismus. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVII. S. 415. 1896.

4) Koch, Ueber die Wirkung der Oxalate auf den thierischen Organismus. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIV. S. 154. 1881.

Digitized by Google

auf dem Filter bleibt. Nach vorhergehendem Waschen des Filterrückstandes mit verdünnter Essigsäure wird derselbe durch warme, verdünnte Salzsäure in Lösung gebracht, das Filter mehrmals mit warmer Salzsäure ausgezogen, das Filtrat nochmals ammoniakalisch gemacht und mit Essigsäure angesäuert. Lässt man nun an einem warmen Ort längere Zeit stehen, so setzt sich das Calciumoxalat gut ab. Letzteres wurde dann auf einem aschefreien Filter gesammelt, mit verdünnter Essigsäure gewaschen, das Filter getrocknet und dann im Platintiegel bis zur Gewichtsconstanz geglüht. Aus der gewogenen Menge des Calciumoxyds wurde auf freie Oxalsäure umgerechnet.

Versuch VI. Hund. Körpergewicht 5550 g. Erhält 4 Tage vor Beginn und während des Versuches reine Fleischkost. Die Fresslust ist während des ganzen Versuches nicht vermindert; dagegen scheint das Thier an grossem Durst zu leiden und säuft ungewöhnlich viel. Die Harnmenge ist stark vermehrt. Im Harn erscheinen, besonders gegen Ende des Versuches, massenhaft Oxalatkrystalle. In der während 24 Stunden vor der ersten Injection gesammelten Harnmenge finden sich 3,4 mg Oxalsäure.

Folgende Tabelle giebt in übersichtlicher Form die Versuchsanordnung, Resultate und analytischen Belege wieder.

Datum 1900.	Inj. neutr. Na-Oxalat	Entspr. wasserfreier Oxalsäure	Gewogen CaO	Entspr. freier Oxalsäure	Im Harn gefunden in Proc.
Januar 12.	0,0781 g	0,0525 g	0,0305 g	0,0488 g	92,95
= 13.	0,0781 =	0,0525 =	—	—	—
= 15.	0,0781 =	0,0525 =	0,0307 =	0,0492 =	93,56
= 16.	0,1718 =	0,1155 =	—	—	—
= 18.	0,1718 =	0,1155 =	—	—	—
= 19.	0,1718 =	0,1155 =	—	—	—
= 20.	0,1718 =	0,1155 =	0,0664 =	0,1062 =	91,94
= 22.	0,2501 =	0,1680 =	0,0976 =	0,1561 =	92,92
= 24.	0,1718 =	0,1155 =	—	—	—
= 26.	0,2501 =	0,1680 =	—	—	—
= 29.	0,3440 =	0,2310 =	0,1363 =	0,2181 =	94,41
= 31.	0,4221 =	0,2835 =	—	—	—
Februar 1.	0,5159 =	0,3465 =	0,2035 =	0,3256 =	93,96
= 2.	0,3440 =	0,2310 =	—	—	—
= 3.	0,5159 =	0,3465 =	0,2048 =	0,3277 =	94,57
= 5.	0,5940 =	0,3990 =	0,2371 =	0,3793 =	95,06
= 7.	0,6878 =	0,4620 =	—	—	—

Digitized by Google

In der Nacht vom 8. auf den 9. Februar starb das Thier. In den Nieren wurden Ablagerungen von oxalsaurem Kalk constatirt. Der zuletzt gelassene Harn enthielt Eiweiss und Oxalatkrystalle in grosser Menge.

Trotz der 26tägigen Dauer des Versuches und der langsamen Steigerungen der Gaben hatte also der Organismus die Fähigkeit, das Gift zu zersetzen, nicht erlangt.

Fasse ich zum Schlusse die Resultate der oben angeführten Versuche kurz zusammen, so ergiebt sich Folgendes.

Schon unter normalen Bedingungen wird ein Theil des subcutan oder intravenös injicirten Morphins im Organismus des Hundes zersetzt. In den Faeces, der einzigen für unverändertes Morphin in Betracht kommenden Körperausscheidung, konnte ich bei der einmaligen, acuten Vergiftung nur circa 70 Proc. der einverleibten Menge wiederfinden.

Bei wiederholter Injection des Morphins steigert sich die schon unter normalen Verhältnissen bis zu einem gewissen Grade bestehende Fähigkeit des Organismus, das Morphin zu zerstören. Bei allmählicher Steigerung der Gaben und längere Zeit fortgesetzter Verabreichung derselben kommt es schliesslich zur Zerstörung der ganzen dem Thiere einverleibten Menge des Morphins.

Jedoch ist auch nach andauernder Einverleibung des Morphins die Zerstörbarkeit desselben seitens des Organismus keine unbegrenzte.

Auch bei solchen Thieren, welchen Morphin täglich in allmählich steigender Dosis beigebracht worden war, trat die Wirkung desselben nach grösserer Gabe als die vorhergehende ein.

Durch zu rasch gesteigerte Gaben erfolgt, wie bei den Morphinisten und Opiophagen unter ähnlichen Bedingungen, der Tod. Solange das Gift nicht zerstört wird, kann es auch seine Wirkung entfalten.

Aus diesen Thatsachen schliesse ich, dass es sich bei der sogenannten Gewöhnung an das Morphin, nicht um eine Gewöhnung der Gewebe an dasselbe, nicht um eine Abstumpfung der Gewebe gegenüber den Wirkungen desselben handelt, sondern dass das Ausbleiben der Wirkung auf die sich immer mehr steigernde Fähigkeit des Organismus, das Morphin zu zerstören, zurückzuführen ist und darauf beruht.

Diese Ursache der sog. Gewöhnung an Morphin erfährt eine

Digitized by Google

wesentliche Stütze durch die Ergebnisse des oben wiedergegebenen Oxalsäureversuches.

Hierbei hatten wir es mit einer Substanz zu thun, die unter gewöhnlichen Verhältnissen einer Zersetzung im Organismus nicht unterliegt. Es hat sich gezeigt, dass auch bei längere Zeit fortgesetzter Einverleibung von allmählich gesteigerten Gaben eine Zerstörung der Oxalsäure nicht stattfand. Nach 26 Tagen wurde im Harn annähernd derselbe Procentsatz von 92—95 Proc. der einverleibten Oxalsäure unverändert wieder gefunden, als zu Beginn des Versuches. Der Organismus war also nach wie vor nicht im Stande, eine Zersetzung der Oxalsäure herbeizuführen. Er vermochte nicht neue Factoren zu schaffen, unter deren Einfluss eine Zerstörung des Giftes hätte stattfinden können.

Digitized by Google

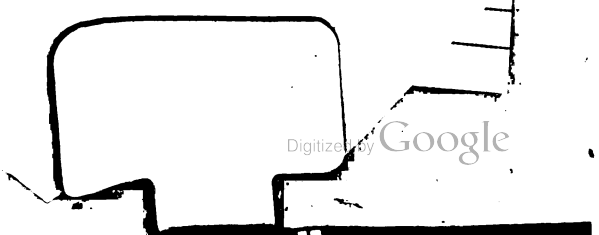
Digitized by Google

LANE MEDICAL LIBRARY

This book should be returned on or before the date last stamped below.

Digitized by Google

L371 Faust, E.S. 978
M8F2 Ueber die Ursach
1900 der Gewöhnung an
~~Morphin.~~
NAME DATE



Digitized by Google

Digitized by Google